



**VAN DOCTOR BARNARDO NAAR
ENDOCRIENE WEESAANDOENINGEN**

WOUTER W. DE HERDER

VAN DOCTOR BARNARDO
NAAR ENDOCRIENE WEESAANDOENINGEN

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0696-5

© Wouter W. de Herder, oratiereeks Erasmus MC
24 november 2011

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

VAN DOCTOR BARNARDO
NAAR ENDOCRIENE WEESAANDOENINGEN

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid van
het aanvaarden van het ambt
van bijzonder hoogleraar met als
leeropdracht Endocriene oncologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 24 november 2011

door

WOUTER W. DE HERDER

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum, leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit, lieve Herma, Marloes, Casper, en Sebastiaan, beste familie, vrienden, collegae en studenten, dames en heren, meisjes en jongens,

Doctor Barnardo

Vrijwel elke docent van het Erasmus MC heeft wel een presentatiecursus gevolgd. Hier wordt onder andere geleerd wordt hoe een presentatie in elkaar gezet wordt en hoe de lichtbeelden behorend bij een presentatie opgebouwd horen te zijn. Ook wordt geleerd hoe de aandacht van het publiek verkregen en behouden wordt. Interactie met het publiek is hierbij een belangrijk aspect. Hoe anders gaat het er aan toe bij een openbare les zoals deze. Helaas kunnen er geen vragen gesteld worden. Meestal wordt er een van tevoren vastgelegde tekst vanaf papier voorgedragen.

Naar aanleiding van de titel had ik bijvoorbeeld kunnen vragen: *wie was Dr. Barnardo eigenlijk?*

Bij een interactief college zou men zich kunnen voorstellen dat iemand in de zaal dan zou zeggen: heeft u, of heb je geen schrijffout gemaakt? Wordt hier niet de beroemde hartchirurg Christiaan Neethling Barnard bedoeld die op 3 december 1967 in het Groote Schuur Ziekenhuis in Kaapstad als eerste een geslaagde harttransplantatie bij de mens uitvoerde? Of wordt misschien dokter Bernhard bedoeld, uit het bekende liedje van Bonje Cornelia Swart, bij ons beter bekend als “Bonnie St. Claire”. Hier spreekt Ron Brandsteder alias “dokter Bernhard” over zijn patiënt de volgende geruststellende woorden: “Maakt u zich niet zo veel zorgen, net was ik nog bij hem. Hij slaapt nu zeker door tot morgen, de zuster blijft bij hem”. U ziet, ook dokter Bernard heeft een deel van zijn PGB, zijn persoonsgebonden budget, besteed aan de cursus: “omgaan met patiënten en hun relaties”.



Figuur 1: Dr. Thomas Barnardo (1845-1905) en Stepney Causeway.

Doctor Thomas John Barnardo (Figuur 1) werd geboren in 1845. Hij trok zich het lot aan van de vele dakloze kinderen ten gevolge van de cholera epidemie in Engeland in 1866. Hij besloot om te gaan zorgen voor fatsoenlijke opvang van deze wezen. Het eerste “Doctor Barnardo weeshuis” werd in 1870 te Stepney Causeway, Londen, geopend (Figuur 1). Ten tijde van Doctor Barnardo’s dood in 1905 waren er 112 Doctor Barnardo weeshuizen verspreid over heel Engeland. Dit aantal zou nog verder groeien en er was inmiddels ook uitbreiding met dependances in Australië en Canada. De kinderen kregen niet alleen kleding, voedsel en onderdak, maar leerden ook een vak en verder werd er gesport en gemusiceerd.

Doctor Barnardo's wezen

Één van de wezen in het Doctor Barnardo weeshuis in Stepney Causeway was Frederick (of Fred) Kempster, die geboren was op 9 juni 1889. Na de dood van hun vader in 1897 werden de achtjarige Fred en zijn broer George afgestaan, omdat hun moeder niet verder in staat was om verder voor ze te zorgen. Nadat hij een tijdje in Canada had gewoond en gewerkt keerde Fred in 1904 terug naar Engeland. Inmiddels had Fred een enorme lengte bereikt: zijn uiteindelijke vastgestelde lengte was maar liefst: 2 meter 56. Hij woog toen 171,5 kg en droeg schoenmaat 22 overeenkomend met een voetlengte van 41 cm. In 1911 kreeg hij zijn eerste baantje als “fenomeen” in het “Astley and Company's American Circus te Chigwell”.

Fred Kempster (Figuur 2) leed aan een aandoening genaamd: “gigantisme” of “acromegalie”. Gigantisme is een vorm van acromegalie die op jonge leeftijd – voor de puberteit – op treedt. Acromegalie komt gemiddeld bij 60 tot 130 op de miljoen personen voor. In de tijd van Fred Kempster wist men nog niet dat acromegalie en gigantisme dezelfde oorzaak hadden, namelijk een groeihormoonproducerend gezwel – of tumor – in het hersenaanhangsel. Dit noemt men een hypofysetumor.



Figuur 2: Frederick Kempster (1889-1918) 2,37 m.

Pas drie jaar voor de geboorte van Fred Kempster was het de Franse arts Pierre Marie die in 1886 de toen al langer bekende en in het algemeen goed omschreven aandoening de naam “acromegalie” gaf. Er waren in 1886 nog geen behandelingsopties voor acromegalie. De beroemde neurochirurg Harvey Cushing voerde pas in 1909 zijn eerste hypofyseoperatie bij een patiënt met acromegalie uit.

Weesaandoeningen

Fred Kempster leed aan een **weesaandoening**: acromegalie-gigantisme

Wat zijn weesaandoeningen?

Natuurlijk is een weesaandoening niet een aandoening die alleen bij wezen voorkomt. Dan zou het er in de westerse wereld nu relatief gunstig uit zien. Weesaandoeningen zijn aandoeningen die minder vaak voorkomen dan 1 op de 2000 mensen. Vandaag de dag zijn er ongeveer 6000 tot 8000 weesaandoeningen bekend.

De meeste tumoren van de hormoonproducerende of endocriene organen (Figuur 3) behoren tot de weesaandoeningen, zoals bijnierschors en bijniermersg tumoren (zowel goed- als kwaadaardig), kwaadaardige schildkliertumoren, hypofysetumoren, maar ook de neuroendocriene tumoren van het maag-darm systeem, de alvleesklier en de lufwegen. Het vakgebied van de hormoonproducerende tumoren behoort tot de **endocriene oncologie**.

Klassiek Endocriene Organen



Figuur 3

Artsen, wetenschappers en de politiek, die voor de financiering van onderzoek zo'n belangrijke rol speelt, lieten de weesaandoeningen in het verleden veelal links liggen. Er bestonden maar een beperkt aantal onderzoeksprojecten op het gebied van weesaandoeningen. Aan de ene kant bestaan er voor veel weesaandoeningen helaas nog steeds geen of onvoldoende effectieve behandelingsopties. Toch zijn er op het gebied van sommige weesaandoeningen wel spectaculaire vorderingen geboekt. Aan de andere kant komt ook veel innovatief onderzoek voort uit onderzoek wat gestart is in weesaandoeningen. Een goed voorbeeld hiervan is de medicamenteuze behandeling van verhoogde cholesterolspiegels in het bloed. Patiënten die lijden aan weesaandoeningen hebben vaak met dezelfde problemen te maken bij hun zoektocht naar de juiste diagnose, naar relevante informatie over hun ziekte en voor een juiste verwijzing naar deskundige artsen. Dit probleem zou onder andere kunnen worden ondervangen door goede richtlijnen. Vanwege een algemeen tekort aan voldoende wetenschappelijke en medische kennis worden veel patiënten niet goed of te laat gediagnosticeerd. Gelukkig heeft de Europese Commissie recent een aantal projecten opgestart welke specifiek gericht zijn op weesaandoeningen. Ook wordt actief gewerkt aan registratie systemen voor de verschillende weesaandoeningen.

Dit klinkt natuurlijk allemaal heel mooi, maar hoe ziet nu de praktijk er uit? Ik wil dit proberen te illustreren aan de hand van 2 soorten endocrien oncologische aandoeningen die historisch op onze “doctor Barnardo afdeling voor endocriene weesaandoeningen” veel gediagnosticeerd en behandeld worden.

Ten eerste: **acromegalie** en ten tweede: de **neuroendocriene tumoren van het maag-darmstelsel en de alvleesklier**. Ik heb als historisch tijdsvak de afgelopen 20 jaar gekozen.

Acromegalie

In 1992, toen ik het chef de clinique schap van de afdeling endocrinologie over nam van de hooggeleerde decaan Huib Pols werden de meeste patiënten met acromegalie nog geopereerd door één van de twee hypofyse neurochirurgen in samenwerking met één van de twee keel neus en oorartsen. Meestal gebeurde dit via de zogenaamde transsfenoïdale route. Hierna werden zij vrij standaard uitwendig op de hypofyse nabestraald volgens de 3-velds techniek. De diagnose werd door middel van uitgebreide bloedtesten gesteld. Er bestonden diverse groeihormoon stimulatie en remmingtesten. De hypofyse werd door middel van computer tomografie of CT afgebeeld. De kernspintomografie of MRI van de hypofyse had net haar intrede gedaan en zou voor deze diagnostiek de CT gaan vervangen. Iedere patiënt moest een bloedvatonderzoek of angiografie van de hersenvaten ondergaan en er werd standaard een neuskwiek afgenomen vóór de hypofyseoperatie. Een preoperatieve foto van de neusbijholten moest aantonen dat er geen voorhoofdsholte ontsteking of sinusitis bestond. Wanneer dit wel het geval

was moest deze eerst worden genezen, voordat de operatie uitgevoerd mocht worden. Na de operatie lagen de patienten eerst opgenomen op de afdeling neurochirurgie en vervolgens werden zij gedurende 1 week nage-test op de afdeling endocrinologie. Er werd gekeken of de groeihormoon overproductie tot rust was gekomen en of de overige functies van de hypofyse nog intact waren. De totale opnameduur was gemiddeld zo'n 3 weken, behalve natuurlijk als er zich complicaties voordeden.

De hooggeleerde, voormalige rector, Steven Lamberts is een pionier op het gebied van de medicamenteuze behandeling van hypofyse aandoeningen. Hij paste als eerste de somatostatine-achtige stof – ook wel somatostatine analoog genoemd – Octreotide toe in de behandeling van acromegalie. Later was het de hooggeleerde Aart-Jan van der Lely die als eerste de groeihormoon receptor blokkeerder pegvisomant toepaste en hij stond ook aan de wieg van de zogenaamde combinatie behandeling door middel van somatostatine analoga en pegvisomant. Inmiddels zijn de diagnostische gereedschappen ook verbeterd en worden de criteria voor diagnose en genezing jaarlijks tijdens zogeheten consensus bijeenkomsten aangescherpt. Naast genezing of beter gezegd “ziektecontrole” is verbetering van kwaliteit van leven nu een belangrijk doel. Anno 2011 is het mogelijk om bij meer dan 90% van de patiënten met acromegalie de groeihormoon overproductie en hypofyse tumorgroei te controleren. Alleen voor speciale indicaties wordt er nog geopereerd en vrij zelden wordt er bij acromegalie op de hypofyse bestraald. De operatie wordt dan uitgevoerd door een van de drie hypofyseneurochirurgen in samenwerking met de KNO arts en naast de klassieke transsfenoidale route wordt ook endoscopisch geopereerd. Hypofyse bestralingen worden meestal met de stereotactische techniek uitgevoerd. De opnameduur is teruggebracht naar één tot anderhalf week.

Gigantisme komt thans in de westerse wereld dan ook vrijwel niet meer voor. Vroegtijdige herkenning van overmatige lengtegroei, correcte diagnostiek en goede behandelingsopties voorkómen dat acromegalie op jonge leeftijd zulke enorme fysieke veranderingen zal veroorzaken. Op langere termijn wordt onbehandelde acromegalie ook gecompliceerd door gewrichtsaandoeningen, hart en vaataandoeningen, bloed-glucose stoornissen, slaap apneu en aandoeningen van de luchtwegen. Dit alles leidt meestal tot een vroegtijdig overlijden. Rigardus Rijnhout en Albert Kramer zijn waarschijnlijk de laatste Nederlandse acromegale giganten geweest.



Figuur 4: Links Albert Kramer (1897-1976) 2,42 m. en rechts Rigardus Rijnhout (1922-1959) 2,375 m.

De Rotterdammer Rigardus Rijnhout (Figuur 4) stierf op 37-jarige leeftijd. De Amsterdammer Albert Kramer (Figuur 4) werd 81 jaar oud. Dit is opvallend oud voor een acromegale gigant en zeker niet in overeenstemming met wat ik net beweerde.



Figuur 5: Rechts Sultan Kösen (geboren 1983) 2,46 m en links Wouter de Herder (geboren 1960) 1,84 m. Erasmus MC, centrumlocatie, Ee 526, 9 november 2009.

Alleen in de landen waar de mensen het minder breed hebben zijn de diagnostische en therapeutische mogelijkheden helaas nog beperkt. Daar komt onbehandelde acromegalie en gigantisme nog voor (Figuur 5). Diagnostiek en behandeling van acromegalie zijn helaas nog steeds erg kostbaar. Zelfs in Groot Brittannië wordt bijvoorbeeld de behandeling met een groeihormoon receptor blokkeerder maar mondjesmaat vergoed.

GEP-NETs

Hoe anders is het tot nu toe gelopen met de zogenaamde endocriene tumoren van het maag-darm stelsel, alvleesklier en de luchtwegen, ook wel GEP-NETS (Figuur 6) genoemd.

Deze endocriene weesaandoeningen met fraaie namen als carcinoïd, insulinoom, gastrinoom, VIPoom, glucagonoom en somatostatinoom worden in toenemende mate gediagnosticeerd in de Westerse wereld. Het betreft gezwellen die op alle plaatsen in het maag-darm stelsel en de alvleesklier kunnen voor komen en die een overmaat van bepaalde maag-darm of alvleesklier hormonen kunnen produceren. Soms hebben de tumoren of de cellen waaruit deze tumoren zijn opgebouwd het vermogen om hormonen te produceren verloren.

Het was de patholoog Siegfried Oberndorfer die in 1907 voor het eerst de neuro-endocriene maag-darm tumor – carcinoïd – karakteriseerde. En het was de chirurg James Mayo die in 1926 voor het eerst een collega met een insulineproducerende tumor van de alvleesklier – of insulinoom – opereerde. Tot het begin van de negentiger jaren van de vorige eeuw werd in vele centra standaard chemotherapie toegepast bij patiënten met uitgezaaide neuroendocriene tumoren van het maag-darm stelsel en de alvleesklier.

Gastroenteropancreatische (Neuro)endocriene Tumoren (GEP-NETs)

Tumor	Hormoon	Aantal per miljoen personen / jr.	Symptomen (Klachten)
Gastrinoom	Gastrine	0.5-1.5	Maagzweren, >>diarree
Insulinoom	Insuline	1-2	Lage bloedsuikerwaarden
VIPoom	VIP	0.05-0.2	>>>>Diarree, opvliegers
Glucagonoom	Glucagon	0.01-0.1	Suikerziekte, huiduitslag, extreme vermagering
Somatostatinoom	Somatostatine		Galstenen, vette ontlasting, suikerziekte
Carcinoïd	Serotonine Tachy- en bradykinines	20-50	>>Diarree, opvliegers, hartklepziekten, darm verstopping

Figuur 6

ENETS

Eigenlijk was er verder weinig nieuws tot 2003. Na een aantal jaar achtereenvolgend bij elkaar gekomen te zijn in diverse instituten en op luchthavens was het de hooggeleerde Bertram Wildeman uit Berlijn die het initiatief nam tot oprichting van de **European Neuroendocrine Tumor Society of ENETS** (Figuur 7). Deze organisatie heeft als eerste het verfrissende kenmerk dat het een zogeheten multidisciplinair gezelschap is. Er is brede participatie door internisten, endocrinologen, oncologen, gastro-enterologen, maag-darm en transplantatie chirurgen, pathologen, radiologen, nucleair geneeskundigen, maar ook klinisch genetici en nurse practitioners. Zo'n gezelschap verenigd onder één dak wordt ook wel tumorboard genoemd. ENETS begon met het organiseren internationale congressen. Het doel was om het kennisniveau over neuroendocriene tumoren van de collega's in het veld te verbeteren. Ook vormden de bijeenkomsten een goede gelegenheid voor specialisten met diverse achtergronden afkomstig uit diverse landen om met elkaar informatie uit te wisselen, of om elkaar te consulteren. De eerste bijkomst, georganiseerd in Budapest in 2004, kende 350 deelnemers. Toen ik als ENETS voorzitter in 2008 het inmiddels jaarlijkse congres in Parijs opende waren er 900 deelnemers en bij de laatste bijeenkomst in Berlijn in 2011 waren dit er 1800. Het aantal betalende leden van deze organisatie staat thans op ruim 900. Er blijkt dus duidelijk behoefte aan een organisatie die krachten bundelt op het gebied van neuroendocriene tumoren.

Inmiddels werden er internationale richtlijnen geproduceerd, werd er multi-center internationaal onderzoek geïnitieerd en zijn er reis- en onderzoeksbeurzen voor jonge onderzoekers. Bij zogenaamde educational meetings wordt onderwijs gegeven over de vele aspecten van neuroendocriene tumoren. Ook worden er patiëntgebonden activiteiten georganiseerd.



Figuur 7: ENETS Executive Committee 2008. Staand v.l.n.r. Ursula Plöckinger, Philippe Ruszniewski, Wouter de Herder, Barbro Eriksson, Bertram Wiedenmann. Zittend v.l.n.r. Martyn Caplin, Guido Rindi, Dermot O'Toole.

Het ENETS initiatief leidde er ook toe dat er in 2006 een Amerikaanse zusterorganisatie genaamd NANETS werd opgericht. Beide organisaties werken nauw samen en zijn ook belangrijke gesprekspartners voor de farmaceutische industrie geworden – samen vormen zij een klankbord met betrekking tot de ontwikkeling van diagnostische gereedschappen en therapieën.

Anno 2011 worden alleen de patiënten met uitgezaaide slecht gedifferentieerde tumoren van het maag-darmstelsel en de alvleesklier nog met chemotherapie behandeld. Voor de overige, beter gedifferentieerde vormen zijn er zogeheten targeted therapieën voorhanden.

Een goede illustratie vormt de ziektegeschiedenis van een recent overleden beroemdheid (Figuur 8).

Steve Jobs had a neuroendocrine tumor, a rare type of slow-growing pancreatic cancer

BY KATHLEEN LUCADAMO
DAILY NEWS STAFF WRITER

Thursday, October 6th 2011, 4:12 PM



Sullivan/Getty

Steve Jobs died of pancreatic cancer, which is slow-growing and only sometimes curable.

Figuur 8: Steve Jobs (24 februari 1955 – 5 oktober 2011)

Vaak worden de diagnoses alvleesklier kanker en een neuroendocriene tumor van de alvleesklier door elkaar gebruikt. Dit is geheel onjuist en de behandeling van deze twee verschillende aandoeningen verschilt enorm. Ook de prognose is duidelijk verschillend. Vanuit diverse hoeken werd kritiek geleverd op de behandeling van de neuroendocriene alvleesklier tumor - glucagonoom - bij deze patiënt en uiteindelijk wist, zoals zo vaak, de pers de juiste experts beter te identificeren dan de patiënt en zijn behandelaar.

Somatostatine

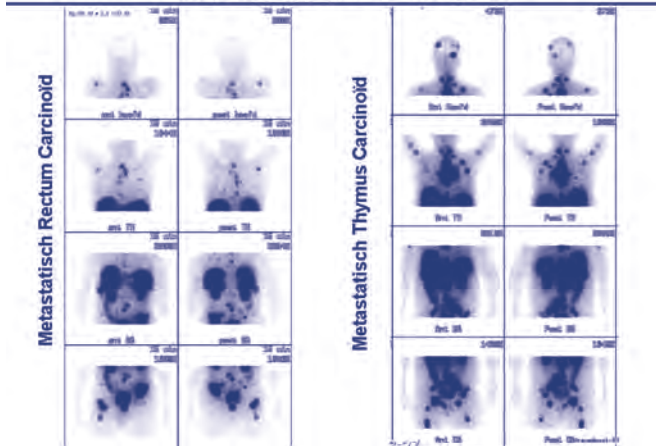
Wat gebeurde er ondertussen op dit gebied in het Erasmus MC tussen 1991 en 2011? De al eerder bij acromegalie genoemde somatostatine analogen bleken ook erg succesvol bij de behandeling van hormonale symptomen en syndromen ten gevolge van uitgezaaide neuroendocriene tumoren van het maag-darm stelsel en de alvleesklier. Vanuit het Erasmus MC is er jarenlang een belangrijk bijdrage aan de ontwikkelingen in dit veld geleverd door de onderzoeksgroep van de hooggeleerde Leo Hofland. Dit onderzoek past ook uitstekend in het binnen de sector endocrinologie gangbare bench- to-bedside en bedside- to-bench onderzoek of te wel van het laboratorium naar de patiënt en van de patiënt naar het laboratorium. Om hun werking uit te oefenen moeten somatostatine en de somatostatine analogen aangrijpen op de somatostatine receptoren. Er is veel onderzoek gedaan naar de inmiddels 5 verschillende somatostatine receptor subtypen. Elke tumor heeft een uniek zogeheten somatostatine receptor expressie profiel en elk receptor subtype heeft een eigen functie. Daarnaast heeft elke somatostatine analoog een eigen receptor bindingsprofiel. Inmiddels zijn er toedieningsvormen van somatostatine analogen verkrijgbaar die 1x per maand diep onderhuids of in de spier toegediend dienen te worden.

Somatostatine scintigrafie

De hooggeleerden Eric Krenning, Steven Lamberts en Jean Claude Reubi en doctor Willem Bakker ontwikkelden eind tachtiger jaren van de vorige eeuw het principe van de somatostatine receptor scintigrafie. Een revolutionaire techniek die in de patiënt de primaire tumorlokalisaties en uitzaaiingen van neuroendocriene tumoren zichtbaar kan maken door middel van een somatostatine radioligand met gammastraling. Deze scan heeft ook een voorspellende waarde voor hoe de tumor zal gaan reageren op een behandeling met somatostatine analogen.

Een goede opname op de somatostatine receptorscan correleert goed met een goede klinische reactie op het somatostatine analoog. Voor de beeldvorming van somatostatine receptor-positieve tumoren in de patiënt wordt inmiddels wereldwijd gebruik gemaakt van Indium 111-gelabelde pentetreotide scintigrafie (Figuur 9-10).

^{111}In -pentetreotide Scintigrafie



Figuur 9



Figuur 10

Peptide receptor radiotherapie

Minstens zo spectaculair was de ontwikkeling van de peptide receptor radiotherapie, waarbij zogeheten tumor targetted therapie wordt gegeven met somatostatine analogen gekoppeld aan bèta stralers. Het aan een somatostatine analogon gekoppelde bètastralende stofje wordt opgenomen in de neuroendocriene kankercellen door een actief opnameproces. Vervolgens vindt er een interne bestraling plaats met celdood als gevolg. Verschillende zogeheten liganden met een verschillende weefselstralingspenetratie kunnen worden gebruikt in de behandeling van tumoren met verschillende groottes.

Deze behandeling wordt uitgevoerd op de afdeling nucleaire geneeskunde onder leiding van Doctor Dik Kwekkeboom en de hooggeleerde Eric Krenning. Honderden patiënten zijn over de laatste jaren op deze wijze behandeld. De resultaten zijn veelbelovend: ongeveer 40% van de patiënten met uitgezaaide neuroendocriene tumoren krijgt een verkleining van de tumoren, bij ongeveer 1/3 is er een stabilisatie en bij ongeveer 20% treedt er helaas verdere tumorgroei op. De afdeling nucleaire geneeskunde is de enige afdeling in het Erasmus MC waar op reguliere basis patiënten van over de hele wereld worden behandeld, in dit geval met peptide receptor radiotherapie. Circa de helft van de behandelde patiënten komt uit het buitenland, meestal de Verenigde Staten, of Europese landen, inclusief Rusland.

Medicatie en trials

Inmiddels zijn er door de farmaceutische industrieën ook medicamenteuze behandelingen ontwikkeld die ingrijpen op bijzondere punten in het traject van de tumor ontwikkeling. De sector endocrinologie participeert ruim in de internationale onderzoeken op dit gebied. Deze klinische trials worden uitgevoerd onder de deskundige begeleiding van research verpleegkundige Sjaan Poldermans.

De “afdeling” 1991-2011

Alle genoemde ontwikkelingen hebben enorme consequenties gehad voor de klinische afdeling endocrinologie. Als we deze afdeling – toen 4 noord – van het academisch ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt – in 1991 bekijken dan waren er 12 bedden voor de endocrinologie. De afdeling werd gedeeld met de afdelingen gastroenterologie en hematologie. De bekwame leiding was in handen van hoofdzuster Paula van Sintmaartensdijk Schuijff. Veel patiënten waren opgenomen voor testen van hypofyse-tumoren en hypofysefuncties. De andere neuroendocriene tumoren vormden toen nog een minderheid. Ook de patiënten met deze tumoren ondergingen uitgebreide testprogramma's.

In 2011 ziet deze afdeling – nu 5 midden – 5 noord van het Erasmus MC, centrumlocatie, er heel anders uit. De bekwame leiding is inmiddels al jaren in handen van unithoofd Joke Beukers. Er zijn nog steeds 12 beschikbare bedden voor de endocrinologie: 6 short stay of dagbehandeling bedden en 6 afdeling bedden. De complexe behandeling van uitgezaaide neuroendocriene tumoren vormt nu het hoofdaandeel van de opnames. Uitgebreide testprogramma's zijn uit de mode geraakt en veel patiënten met hypofyseandoeningen kunnen kortdurend worden geanalyseerd op de dagbehandeling of short stay afdeling. Dit alles werd continue gesuperviseerd door de chef de clinique Doctor Richard Feelders en thans door Doctor Robin Peeters.

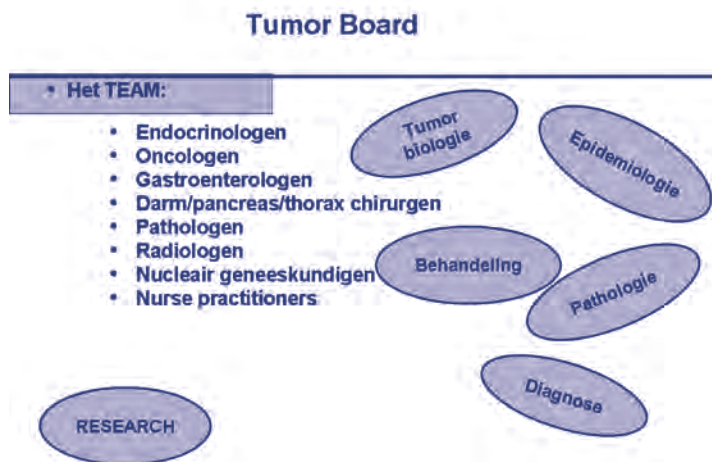
Het Erasmus MC is inmiddels één van de 6 als eerste internationaal geaccrediteerde centres of excellence voor de behandeling van neuroendocriene tumoren (Figuur 11). Inmiddels zijn er 16 geaccrediteerde Europese centra – waaronder ons centrum als enige in Nederland.

Tumorboard en zorgpad

Klinische en poliklinische probleempatiënten worden wekelijks besproken. Een zogeheten tumor board (Figuur 12) vergadert 1 keer per 2 weken. Deze board bestaat uit collegae van verschillende medische disciplines. Tijdens de patiëntenbesprekingen wordt er vanuit verschillende ooghoeken inbreng gegeven op het gebied van onderzoek en behandeling van veelal complexe endocrien oncologische aandoeningen. Er is een dedicated nurse practitioner, Wanda Geilvoet, die zich met de dagelijkse gang van zaken bezig houdt rondom deze bijzondere patiëntengroep.

Chirurgie van de neuroendocriene tumoren van de darmen en de alvleesklier is in handen van de hooggeleerde Casper van Eijck en Doctor Geert Kazemier. Voor chemotherapeutische opties wordt Doctor Ferry Eskens geconsulteerd. De optie van peptide receptor radiotherapie wordt overlegd met de artsen van de afdeling nucleaire geneeskunde: Doctor Dik Kwekkeboom, Doctor Jaap Teunisen, Doctor Boen Kan en hun fellows. Er zijn grote verschillen tussen de verschillende neuroendocriene tumoren die hun prognose en ook de behandelings strategie bepalen. Veel werk is hier aan besteed door de ENETS pathologen onder leiding van de hooggeleerde Guido Rindi uit Rome.

Door middel van een onderzoek naar een zogeheten proliferatie marker genaamd Ki67 kan onderscheid gemaakt worden tussen 3 verschillende tumorcategorieën die met betrekking tot hun gedrag variëren van mild tot ernstig kwaadaardig. In het ErasmusMC zijn deze ontwikkelingen nauw gevolgd en geadopteerd door de hooggeleerde patholoog Ronald de Krijger en zijn groep. Ook aan patiëntenzijde zijn er belangrijke ontwikkelingen te melden, bijvoorbeeld een bloeiende stichting NET groep.



Figuur 12

GEP-NETs - toekomst

Hoe gaat het nu verder?

Zoals een schoolkind dat zijn huiswerk niet goed gedaan heeft op herhaling moet, zo is het inmiddels duidelijk dat veel origineel onderzoek op het gebied van neuroendocriene tumoren onbruikbaar is. De patiëntengroepen die bestudeerd werden waren veel te heterogeen en bestonden uit patiënten met diverse soorten tumoren met diverse gradering van kwaadaardigheid en daarom met een sterk verschillend te verwachten ziektebeloop. Het spreekt voor zich dat tumoren met een verschillend biologisch gedrag op verschillende wijze behandeld dienen te worden. Zo zal een traag groeiende uitgezaaide tumor met andere – veelal minder agressieve methoden – behandeld worden dan een snel groeiende agressieve uitgezaaide tumor. Een beperkt uitgezaaide tumor of gelocaliseerde tumor kan soms zelfs nog eerst geopereerd worden.

Wat de endocriene tumoren zo bijzonder maakt is dat er naast de bekende tumorgroei er ook hormonale problemen zijn die veroorzaakt worden door overproductie van 1 of meerdere hormonen. Deze hormonen leveren vaak ernstige problemen op zoals ernstige waterdunne diarree bij het carcinoid syndroom (soms tot meerder malen per uur) of lage bloedsuikerwaarden bij het insulinoom (soms leidend tot coma). Specifieke kennis over de verschillende endocriene tumoren is essentieel. Vaak wordt tijdens een klinische opname de medicatie van de patiënt geoptimaliseerd en vervolgens worden de patiënten op een specialistische polikliniek terug gezien (Figuur 13).



Figuur 13

Een probleem is dat we niet alleen te maken hebben met zeldzame aandoeningen, maar dat ook de diagnostiek en behandelingen erg kostbaar zijn. In het huidige tijdsgewricht komt er steeds meer druk te staan op de ziekenhuis financiën en een betere en eerlijker oplossing voor de vergoedingsstatus van de diverse endocriene weesaandoeningen zoals de neuroendocriene tumoren dient gezocht te worden. Het uiteindelijke doel bij de neuroendocriene tumor patiënten zal niet veel verschillen van dat zoals bereikt bij de patiënten met acromegalie. Er wordt gestreefd naar een goede ziekte controle – zowel wat betreft tumorgroei als wat betreft hormonale overproductie – in combinatie met een goede kwaliteit van leven. Hoewel de situatie voor de patiënten met neuroendocriene tumoren sterk verbeterd is ten opzichte van 1991 zijn deze doelen zeker nog niet gehaald.

Van Doctor Barnardo's weeshuizen naar centres of excellence voor endocriene weesaandoeningen lijkt een bijzondere route, maar er zijn veel overeenkomsten. Centraal staan: herkenning en erkenning van de problemen, initiatief en financiële ondersteuning. De toekomst van een Rotterdams "Doctor Barnardo centrum voor endocriene weesaandoeningen" ziet er volgens mij vooralsnog zonnig uit. Het lukt steeds beter om te komen tot behandelingen op maat. Naast de diverse targetted therapies zullen combinatie schema's van deze behandelingen verder ontwikkeld worden. Hiernaast zullen schema's voor een stapsgewijze tumorbehandeling vastgesteld worden. Verfijnde diagnostiek met betere tumormarkers, tumor profiling en onderzoek naar circulerende tumorcellen zullen ons nog beter in staat stellen om tijdiger te reageren op veranderingen in tumor gedrag. Het kan dan ook niet anders zijn dan dat de huidige samenwerkingen binnen het Erasmus MC verder versterkt worden. Verder hoop ik dat de samenwerking binnen Nederland met de andere centra intensiveert. Een nationale tumor registry zal ons inzicht in de Nederlandse situatie kunnen verbeteren en zou mogelijk kunnen leiden naar een betere identificatie van knelpunten in de zorg.

Het is verheugend om vast te stellen dat 3 van de 11 door de raad van bestuur van het Erasmus MC in 2011 gehonoreerde zorgpaden – endocriene tumoren betreffen. Het zijn de zorgpaden neuroendocriene tumoren, hypofyse tumoren en schildklier. Hier is het doel vooral om het diagnostische traject van patiënten met deze aandoeningen te optimaliseren. De nurse practitioners Wanda Geilvoet en Judith van Eck zijn de belangrijke trekkers van de eerste twee projecten. Betere identificatie van knelpunten in de zorg zal uiteindelijk moeten leiden tot verbeterde zorg op maat. Inmiddels zijn ook onderzoeksprojecten gestart die moeten leiden tot een gerichtere zorg per tumorcategorie.

Dankwoord

In 1978 slaagde ik voor mijn VWO examen met een 6,5 gemiddeld. Er was geen decentrale selectie, maar wel een gewogen loting. Thans zijn er lieden die menen dat studenten van het VWO met zulke lage gemiddelde resultaten eigenlijk beter geen geneeskunde kunnen gaan studeren. Gelukkig waren die in 1978 nog niet prominent. Dat er in mijn geval veel hulp nodig is geweest om uiteindelijk aan te komen op het huidige punt zal deze lieden uiteraard niet verbazen. Velen hier aanwezig hebben op één of andere manier bijgedragen in mijn carrière ontwikkeling. Ik lootte in in Rotterdam.

Na mijn terugkeer van een wetenschapsstage uit Cardiff begon ik in 1981 als hulp van Doctor Marten Otten op het endocrinologie laboratorium, toen nog laboratorium inwendige geneeskunde III. Onder de inspirerende leiding van Doctor Marten Otten, Doctor Maarten Hazenberg van de toenmalige afdeling medische microbiologie en de hooggeleerden Theo Visser en Jorg Hennemann ontwikkelde zich mijn eigen research project. Marten Otten zorgde er voor dat ik een opleiding tot internist kreeg aangeboden door de Hooggeleerde, wijlen Jan Birkenhäger. De hooggeleerde Jan Birkenhäger was ook degene die jarenlang brieven schreef om mij uit de militaire dienst te houden. Zijn opmerkingen dat ik onmisbaar was voor het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis, thans ErasmusMC heb ik misschien iets te letterlijk genomen.

Ik startte mijn opleiding tot internist in het toenmalige Refaja ziekenhuis in Dordrecht onder leiding van wijlen Doctor Cees Verdoorn. Ik was in de gelukkige omstandigheid dat ik zowel in mijn Dordtse periode als mijn Dijkzigt periode een hulpopleider had in de persoon van dokter Loek de Heide. Naast parasiteren op zijn enorme vakkennis heb ik ook veel geprofiteerd van zijn praktische instructies.

Ik werd door de hooggeleerde Steven Lamberts volledig opgeleid tot neuroendocrinoloog en hij was ook degene die mij uitgebreid introduceerde in het internationale wetenschappelijke veld. Ik wil mijn collegae stafleden van de sector endocrinologie danken voor de jarenlange prettige samenwerking. Al vanaf mijn start in het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis trok ik op met de thans hooggeleerde Aart Jan van der Lely. Als toenmalige maten konden wij niet vermoeden dat we meer dan 20 jaar later nog onder één dak zouden functioneren: Aart-Jan als sectorhoofd en ik inmiddels in mijn huidige positie. Aart-Jan dank voor je vriendschap en je niet aflatende steun. De hooggeleerde Ernst Kuipers, afdelingshoofd van de afdeling inwendige geneeskunde wil ik eveneens danken voor zijn vertrouwen en steun. Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de raad van bestuur van het Erasmus MC, de decaan Professor Huibert Pols en het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit voor het instellen van deze leerstoel en voor het in mij gestelde vertrouwen en hun steun.

Tot nu toe heb ik nog niets gezegd over het onderwijs en de studenten en de opleiding tot internist. Mede dankzij het keuzeonderwijs – tegenwoordig minor onderwijs – hebben diverse studenten de weg gevonden naar het keuzeonderzoek in de endocriene weesaandoeningen. Met veel plezier heb ik met hun gewerkt en ik was het meest onder de indruk van hun inzet en de bereikte studie uitkomsten. Vaak werden de resultaten gepubliceerd in gerenommeerde internationale tijdschriften en een aantal hebben inmiddels een onderzoeksbaan of werken als arts-assistent in opleiding tot internist. Sinds een aantal jaren ben ik aangesteld als opleider in het aandachtsgebied endocrinologie in het Erasmus MC. De eindverantwoordelijkheid voor de opleiding tot internist ligt in handen van de hooggeleerde Jan van Saase.

Diverse enthousiaste collega's zijn inmiddels gecertificeerd internist-endocrinoloog en het doet mij deugd dat allen een goede positie hebben gevonden. Een groot aantal fellows hebben een positie verworven in ziekenhuizen binnen de regio en hierdoor blijft de intensieve samenwerking met deze klinieken gewaarborgd. Twee van hen zijn zelfs inmiddels toegetreden tot de klinische endocrinologie staf van het Erasmus MC.

De contacten met de mede opleiders in het aandachtsgebied endocrinologie binnen de sectie endocrinologie van de Nederlandse Internisten Vereniging verlopen uitstekend. De Nederlandse klinische endocrinologie heeft internationaal een hoog aanzien.

Ook wil ik mijn collega's in het bestuur van de Nederlandse vereniging voor Endocrinologie bedanken voor de goede samenwerking. De vereniging is bloeiend, productief en gelukkig financieel gezond. Een hoogtepunt was het jaarlijks georganiseerde Europese endocrinologie congres wat dit voorjaar in Rotterdam plaats vond.

Binnen het Erasmus MC is er met name een uitgebreide samenwerking op wetenschappelijk terrein met de collegae binnen de afdelingen nucleaire geneeskunde, chirurgie en pathologie. Ook op internationaal gebied is er veel samenwerking. Vorrei ringraziare il professor Diego Ferone, i dottori Rosario Pivonello e Giovanni Vitale e il professore Salvo Cannavo per la loro sincera e duratura amicizia. I also would like to thank Professor Tiensuu Janson and Doctor Uli Pape for their visit and excellent contributions to the symposium which was organized today.

Ik wil het personeel van de afdelingen 5 midden en 5 noord danken voor hun jarenlange uitmuntende zorg voor onze patiënten.

Ik wil het personeel van de polikliniek inwendige geneeskunde - balie endocrinologie en metabole ziekten - bedanken voor hun jarenlange begeleiding van onze patiënten.

Het personeel van de polikliniek heelkunde, in het bijzonder Aleida Bak, wil ik danken voor het faciliteren van de endocriene heelkunde patiënten. De typistes van de polikliniek dank ik voor het uittypen van al mijn patiëntenproza.

Anneke Hokke en Karin van der Zwaan wil ik bedanken voor hun organisatorische en noodzakelijk coördinerende en administratieve begeleiding en vooral voor hun hulp rondom de organisatie van een aantal activiteiten vandaag.

De telefonistes wil ik bedanken voor het telkens maar weer doorverbinden of doorverbonden worden, en het personeel van de mensa Hoboken voor de noodzakelijke lunchvoorziening.

Last but not least - al de patiënten - om hen is het immers allemaal te doen. Voor een aantal endocriene weesaandoeningen moet nog steeds een hoop werk verzet worden. Naast de neuroendocriene tumoren doel ik ook op het bijnierschorscarcinoom, het feochromocytoom en het gemetastaseerde medullaire schildkliercarcinoom. Het moet en zal dus nog veel beter moeten gaan worden in de nabije toekomst.

Ten slotte: het thuisfront heeft vooral ook last gehad van mijn carrieredrift. Gelukkig past mijn sleutel na mijn zoveelste afwezigheid nog altijd nog steeds in het voordeurslot.

Dames en heren, het is de hoogste tijd om aan de borrel te gaan,

Ik heb gezegd.

Wouter de Herder, Rotterdam, Arminus, donderdag 24 november 2011

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0696-5

